

化粧品に用いられるナノ粒子の暴露と 安全性問題のあり方

杉 林 堅 次

化粧品に用いられるナノ粒子の暴露と安全性問題のあり方

杉 林 堅 次

Abstract : It is an urgent problem to evaluate safety concern of nanomaterials such as titanium oxide- and zinc oxide-nanoparticles that are broadly used as an UV-scattering cosmetic. The primary diameter of the nanomaterials is 15-50 nm. Possible exposure sites to human are the GI tracts, respiratory tracts (nasal cavity, trachea, tracheal branch and alveolus of the lung) and skin. Skin must be most important exposure site among them especially for general consumers. As easily understood by the 500 Dalton rule (where these small molecules have 0.2-0.4 nm in diameter), nanomaterials are hardly penetrated into the skin tissues through stratum corneum, primary permeation pathway of most compounds. We have to pay attention to the second permeation pathway (transfollicular pathway) of skin entry in case of nanomaterials. We also consider several wound skins which have low skin barrier function compared with normal skin for nanomaterial penetration into skin. In addition, we must consider the nanomaterial exposure in a quantitative way not qualitative way. For example, the resquamation rate and permeability coefficient of water are 1×10^{-9} and 2×10^{-7} cm/s, respectively. Physicochemical properties of nanomaterials are also important determinants for their skin entry.

Evaluation study on the nanomaterial safety is just the mark of the start line. We have to pay attention to this issue.

Key words : nanomaterial, safety, skin exposure, titanium oxide nanoparticle, zinc oxide nanoparticle, 500 Dalton rule, permeability coefficient

1. はじめに

地球上に生活する我々人類に大きな影響を与える紫外線はその波長により UVA (紫外線 A 波), UVB (紫外線 B 波) および UVC (紫外線 C 波) に分けられる。これらのうち、一番短波長域にあり地上には到達しない UVC には殺菌効果があり、

UVB にはビタミン D の生合成を助ける有用な働きがある。その一方で、UVB は表皮に侵入してサンバーン (赤い水ぶくれのような状態) と言われる肌の炎症を引き起こし、加えて、直接的に、また、間接的に活性酸素を介して、表皮細胞中の DNA を損傷させる。重篤な場合、これらは表皮細胞の細胞死や皮膚癌の原因にもなる。特に、近年のオゾン層破壊による皮膚癌発生率の増加は紫外線照射による有害事象として注目すべきである。さらに、UVA は表皮のメラノサイトを刺激して、肌の色を黒くするサンタン (日焼け) を招く。サンタン自体は肌を守る作用があるものの、UVA の半分は皮膚深部 (真皮) にまで到達して、肌のハリを支えているコラーゲン架橋結合を破壊してシワの原因になる。

紫外線防御化粧品 (UV ケア化粧品) は、この

"Margin of safety and exposure of nanomaterials used in cosmetics."

Kenji Sugibayashi (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 城西大学薬学部薬粧品動態制御学講座—350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

1985 年城西大学薬学部講師, 89 年同助教授, 98 年同教授, 現在, 城西大学薬学部薬粧品動態制御学講座教授, 同生命科学センター所長, 薬科学科主任。日本香粧品科学会理事, 日本実験動物代替法学会評議員, 他。



ような人体（特に肌）に悪い影響を与える紫外線（UVA、UVB）から肌を守るために極めて有用であり、化粧品としての価値だけでなくヘルスケアにも対応できる医薬部外品になる。特に、UVケア化粧品のうち日やけ止め化粧品に、紫外線散乱剤として粒子径が15～50 nmの無機（酸化チタンや酸化亜鉛）超微粒子（ナノ粒子）が紫外線吸収剤と併用され始めるようになって、肌への紫外線防御効果が著しく高まった。

一方で、極めて細い繊維状物質でひとつのナノ材料あるアスベスト（石綿）の吸入によって肺線維症や肺癌、さらには稀な腫瘍である悪性中皮腫の危険性が大きく増すことが社会問題になった。また、この事件を契機にして、社会で広く使われているナノ材料・ナノ粒子の安全性を根本から見

直すべきであるとの機運が高まった。酸化チタンや酸化亜鉛微粒子といったナノ粒子は皮膚から吸収されないと考えられて化粧品に含有された経緯があるが、アスベスト問題が浮上してから、酸化チタンや酸化亜鉛微粒子の安全性ももう一度根本から見直す必要がある。

2. ナノ材料の安全性

ナノ材料、特に紫外線防御剤のヒトへの安全性は、暴露部位を中心に考えていくべきであろう。表1に化学物質の暴露部位とその特徴をまとめて示す。すなわち、ナノ材料（紫外線防御剤）のヒトへの暴露経路としては、消化管、気道（鼻粘膜、気管・気管支、肺胞）、そして皮膚が考えられる。表に示したように、紫外線防御剤を中心に考えれ

表1 ナノ材料（紫外線防御剤）の暴露部位とその特徴

暴露部位		特 徴	備 考
消化管（口、胃、小腸など）		経口暴露。乳児などは小腸にバイエル板（Payer's patch）が発達しており、高分子も吸収される可能性がある。	紫外線防御剤の誤用による暴露が考えられる。
気 道	鼻粘膜	一般的に鼻呼吸において、粒径が2～20μmの粒子では90％が鼻腔内に捕捉（暴露）される。鼻粘膜には mucociliary clearance という異物排除機能がある。鼻から脳へ直接物質が移行することがありうる。	肌に適用した紫外線防御剤が乾燥し、経気道暴露に至る可能性がある。ナノ材料を扱う作業労働者に対する危険性も考慮する必要がある（肺胞はアスベストの最も重要な暴露経路であった）。
	気管・気管支	一般的に鼻呼吸において、粒径が1～5μmの粒子では約50％が気管気管支領域に留まるが、10～20μmの粒子が気管・気管支まで達することは少ない。一方、口呼吸においては、10～20μmの粒子の95％以上が気管気管支に沈着し、1～10μmの粒子の約60～80％は細気管支レベルに沈着する。気道への沈着は粒子の性状、気道の解剖学的要因、呼吸パターンに依存している。また、気道、肺胞腔内に沈着した粒子状物質は粘液線毛上皮系を主体とするクリアランス機構によって、その多くは排除される。	
	肺 胞	一般的に鼻呼吸において、1～5μmの粒子の50％は肺胞領域に達するが、10μm以上の粒子は肺胞レベルには沈着しない。一方、口呼吸においては、1～5μmの粒子の40～50％は肺胞に沈着する。	
皮 膚		物質の経皮吸収の最大のバリアーである角層は大きな分子は通さない。毛嚢経路でどの程度の分子が皮膚中に侵入するか検討が必要。また、皮膚に傷がある場合は、ナノ材料がその部分から深部に侵入する可能性がある。	紫外線防御剤の暴露経路としては最も重要。

ば、その暴露経路の中心は経皮暴露であると考えられる。化粧品に含まれるナノ粒子ははたして皮膚中に滲入していくのか。

3. 物質の経皮吸収性と分子サイズ

物質のサイズ（分子量や分子容）と経皮吸収性の関係については、すでに本誌既刊号で考察したので、ここではその一部分だけを紹介する¹⁾。Bos と Meinardi は「分子量 500 ダルトン限界説 (500 Dalton rule)」を報告している²⁾。彼らは、現在までに皮膚感作性を示す物質の分子量のほとんどが 500 ダルトン以下であること、また、皮膚組織に薬物を送達する局所作用を期待する医薬品製剤やまた全身吸収性を期待した TDDS (Transdermal Drug Delivery Systems) 中に含まれる薬物はほとんどが分子量 500 ダルトン以下であることを基準としてこの経験説を提唱している。すなわち、分子量 500 ダルトン以上の物質は皮膚を透過しないということである。分子量 500 ダルトン程度の物質の直径(または長径)は 0.2-0.4 nm 程度であるのに対し、今回問題にしている紫外線防御剤中のナノ材料は 15~50 nm の微粒子粉体であることを考え合わせると、100 倍程度の粒子径を有しているこれらナノ粒子は、常識から考えると皮膚から吸収することはほとんど不可能であると思われる。

しかし、皮膚には 500 ダルトン以下の物質の主透過経路である角層に加えて、毛嚢や汗腺といった付属器官が存在するため、ナノ材料のこれら付属器官を介した侵入の可能性についても検討する必要がある。また、アトピー性炎症を呈する皮膚をはじめとしてバリアー能が著しく低下した皮膚や、傷を有した皮膚も対象にする必要があるなら、ナノ材料の皮膚透過性に及ぼす皮膚疾患や傷の影響についても評価しておく必要もあろう。

すでに本誌で考察した皮膚浸透経路に関する記述と、皮膚が溶解拡散膜なのか細孔膜なのかについての議論¹⁾についても正確に理解してナノ材料の安全性について考察していかなければならない。

4. 経皮吸収の定量的理解について

科学の著しい発達につれて、微量の物質を定量できる測定機器が開発され、物質の定量感度が上昇した。今まで測定限界以下であった物質が皮膚中に見られるようになると、不思議なことに、「皮膚に浸透しない物質」から「皮膚に浸透する物質」に表現法が変わる。まったく節操ないことで、科学に携わっている者からみると残念でならない。これは定量（程度）の概念が一般消費者だけでなく、科学者や科学・技術情報担当者にないためである。

皮膚浸透性や皮膚透過性の定量的指標として透

表2 種々物質の皮膚透過係数と皮膚透過係数の指標

透過係数 (cm/s)	指 標 と 特 徴
1×10^{-9}	角層一層の剥がれる（ターンオーバー）速度 1 日で角層 1 層に浸透する速度
4×10^{-9}	クロモグリク酸ナトリウムのヘアレスラット皮膚透過係数
5×10^{-9}	カルセインナトリウムのヘアレスラット皮膚透過性
2×10^{-8}	1 日で角層全層（20 μ m）に浸透する速度
2×10^{-7}	水分子のヒトおよびヘアレスラット皮膚透過速度 5-フルオロウラシルのヘアレスラット皮膚透過速度 ジクロフェナク酸ナトリウムのヘアレスラット皮膚透過速度
3×10^{-7}	皮膚を擦っても消えないボールペンやマジック色素の透過速度*
1×10^{-7}	ISMN のヒトおよびヘアレスラット皮膚透過係数
3×10^{-6}	ISDN のヒトおよびヘアレスラット皮膚透過係数
1×10^{-5}	リドカインのヒトおよびヘアレスラット皮膚透過係数
2×10^{-5}	5-フルオロウラシルのヘアレスラット stripped skin 透過速度
1×10^{-4}	フルビプロフェンやイブプロフェンのヘアレスラット皮膚透過係数

* 角層の 5 層目に入れば消えないと仮定

過係数 (permeability coefficient, P , cm/s) が用いられる。角層は部位によって異なるが、約 20 層の角質細胞層からなり、約 $20\mu\text{m}$ の厚みがある。最上層から 1 日 1 層剥がれるので、 $1\mu\text{m/day}$ 、すなわち、 10^{-9}cm/s 以下の透過係数を示す物質は、まる 1 日かかってようやく角層 2 層目直前に移行したとしても、このとき物質が移行した部分 (1 層目) が体から剥がれる。 $2 \times 10^{-8}\text{cm/s}$ なら 1 日で約 $20\mu\text{m}$ 、すなわち角層下層まで到達する。水分子は $2 \times 10^{-7}\text{cm/s}$ の皮膚透過性を示すので、数時間 (2.4 時間) で角層を透過することになる。最近ボールペン等で手にメモをとる学生をよく見かけるが、書いてすぐこの部分を擦ると文字は消される (ちなみに、これは角層上の皮脂によるものである)。しかし、しばらく (30 分ほど) してから皮膚を擦っても文字は消えない。これは文字を形成する色素が角層中 (おおよそ 5 層目以下) に滲入していくためである。これら色素の透過係数は $3 \times 10^{-7}\text{cm/s}$ 以上であろうか。表 2 にこれら代表的物質の透過係数をまとめて示す。透過係数を使った皮膚透過速度の定量的概念の付与の手助けになれば幸いである。

もうひとつ、透過係数の具体的イメージに役立つのはどの程度の物質がどの程度の時間に吸収されるかということであろう。 1cm^2 の断面積を有する皮膚に適用した物質 (ただし物質は溶液として適用される) が 1 日に 1 % 吸収された場合の透過係数は約 $1 \times 10^{-7}\text{cm/s}$ であり、10 % 吸収された場合は約 $1 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ となる。同様に 10 % 吸収されるのに必要な時間が 24 時間なら約 $1 \times 10^{-6}\text{cm/s}$ で、2.4 時間なら約 $1 \times 10^{-5}\text{cm/s}$ ということもできる。

5. ナノ材料の性質について

ナノ材料の性質も皮膚透過性に影響する可能性

がある。ナノ材料の性質の中で皮膚透過性に強く影響すると考えられる因子には、粒子径、形状 (球形に近いそれとも棒状に近いかなど)、表面荷電 (ゼータ電位)、硬さ (粘性) などが挙げられる。

また、酸化チタンや酸化亜鉛の超微粒子を始めとして、一般的なナノ材料が皮膚にどの部分にまたどの程度侵入し滞留するかといった定量的データが少ない現状を考えると、まだこれらナノ材料の因子を十分議論することはできない。ただ、ニキビ治療薬として adaparen のナノ粒子製剤 Differin が日本でも上市されるようになった。また、粒子とは言えないが、リボソームや他の脂質集合体 (液晶構造を有する脂質構造体を含む) など高容積の脂質集合体の皮膚適用研究も進んできた。当然、これらの研究の延長上として酸化チタンや酸化亜鉛の超微粒子の皮膚浸透性や安全性検討も進んでくるものと思われる。

なお、生体に暴露されるナノ材料の安全性は、生体に入った後に蓄積されるものと分解・代謝・消失するものに分けて考える必要がある。アスベストやカーボンナノチューブは前者の代表である。また、リボソームなどは当然後者になる。紫外線散乱剤として用いられる酸化チタン超微粒子はどちらに分類されるか正しく評価してから安全性検討を開始する必要がある³⁾。

ナノ材料の安全性の評価は、いま始まったばかりである。今後の研究の進展を見守りたい。

参 考 文 献

- 1) 杉林 堅次, *Fragrance Journal*, **35** (11), 25~28 (2007)
- 2) Bos J.D., Meinardi M.M., *Exp. Dermatol.*, **9**, 165~169 (2000)
- 3) K. Sugibayashi, H. Todo, E. Kimura, *J. Toxicol. Sci.*, **33** (3), 293~298 (2008)